12

Ribbert

Histogenese des Carcinoms

Virch. A. 134



Beiträge zur Histogenese des Carcinoms.

Von Prof. Dr. Ribbert in Zürich.

(Hierzu Taf. X—XI.)

Der Wechsel der Vorstellungen über die Histogenese des
rcinoms in der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts ist so be-
nt und von vielen Seiten so oft und ausführlich beschrieben
rden, dass es überflüssig sein würde, hier nochmals genauer
auf einzugehen. Indessen kann ich mir nicht versagen, mit
nigen Worten die wichtigsten Gesichtspunkte zu berühren, um
auf meine Beobachtungen überzuleiten und meine Auseinander-
zungen daran anzuknüpfen.

Das Carcinom der äusseren Haut, der Schleimhäute und
Drüsen entsteht nach den zur Zeit fast allseitig anerkannten,
Allem durch die Untersuchungen von Thiersch und Wal-
yer begründeten Anschauungen dadurch, dass das Epithel die
n normal zukommende Grenze gegen das Bindegewebe über-
reitet, in dasselbe hineinwächst und in ihm weiter vordringt.
glich ist es aber, wodurch dieses abnorme Wachsthum ver-
asst wird. Mit Thiersch nimmt man meist an, dass eine
änderung, eine Schwächung des Bindegewebes, eine Art
ophie desselben eintrete, wodurch es dem an sich schon
rgischeren Epithel möglich wird, in die Tiefe vorzudringen.
lererseits möchte man dem letzteren eine erhöhte Prolifera-
nsfähigkeit zuschreiben, durch welche seine atypische Wuche-
g bedingt wird. Hierher gehören Hansemann's Bestrebun-
, aus den von ihm zuerst im Carcinom beschriebenen und
ihm als charakteristisch für dasselbe aufgefassten asymme-
chen Kerntheilungsfiguren eine Entdifferenzirung der Epithel-
en und damit eine verstärkte Wachthumsenergie derselben
uleiten. Aber die vorausgesetzten Modificationen des Binde-
ebes oder des Epithels werden nun nicht nur jede für sich

allein in Betracht gezogen, sondern man denkt sich, wie es B. Hauser versucht hat, dass sie auch beide gleichzeitig in W k- samkeit treten hönnen.

Die Discussion über diese verschiedenen Möglichkeiten d zur Zeit wesentlich beeinflusst durch die ätiologischen Forsc n- gen, welche die Auffindung parasitärer, als die Ursache s Carcinoms zu betrachtender Lebewesen zum Ziele haben. n diesen Untersuchungen sind indess jene Fragen nicht zu tren n. Denn da das Carcinom sich von anderen infectiösen Neubildun n dadurch unterscheidet, dass es nicht unter dem Einfluss der - mutheten Parasiten aus jedem Gewebe, in welchem diese h ansiedeln würden, hervorgehen kann, sondern da es stets r durch Wucherung von Epithel entsteht und durch Metastasi g desselben sich weiter verbreitet, so bleibt die Frage beste n, wie denn das Epithel in die Tiefe gelangt. Regt der fragl e Mikroorganismus, wie man es sich gewöhnlich vorstellt, die - thelzellen zu der aus den anatomischen Befunden erschlosse n grösseren Wachsthumsenergie an, oder schädigt er, woran n bisher nur selten gedacht hat, das Bindegewebe so, dass es n Sinne von Thiersch widerstandsunfähig wird? Oder ist e n Beides der Fall? So viel aber lehren diese Fragen jedenf , dass auch mit der Auffindung eines Parasiten die Carcinomf noch nicht gelöst sein würde und dass auch weiterhin hist gische Studien um so mehr ihre Bedeutung behalten werden, die ätiologischen Forschungen bis jetzt keine Ergebnisse gelie haben.

Die Histogenese des Carcinoms ist nun freilich bereits so vielen Seiten bearbeitet worden und es scheint so siche stellt, dass das Epithel continuirlich in das Bindegewebe hin wächst und sich in ihm verbreitet, dass man von vornhe kaum erwarten kann, durch mikroskopische Studien noch wes lich neue Aufschlüsse zu erhalten. Indessen wollte es mir sc nen, dass zwar über das in frühen Entwickelungsstadien findliche, wenn auch schon deutlich ausgeprägte Carcinom nügende Untersuchungen vorliegen, dass aber bei dem ers Beginn der Neubildung, so lange ein alveolärer Bau noch ni zu Stande gekommen ist, das Verhältniss von Epithel z Bindegewebe im Einzelnen noch nicht ausreichend studirt i

ser Mangel erklärt sich aus der Seltenheit der in Betracht
nmenden Objecte. Wollte ich also die Untersuchungen auf-
men, so durften nur Fälle beginnender Erkrankung
assgebend sein und ich habe mich demgemäss seit Langem
nüht, solche Objecte zu sammeln. Die Präparate wurden aus-
liesslich durch Operation gewonnen. Auf diesen Umstand
ss Gewicht gelegt werden, weil bei der oft sehr grossen
wierigkeit der anatomischen Diagnose eines beginnenden Car-
ms die klinischen Anhaltspunkte von Bedeutung sind. Für
ne Fälle werden sie um so grösseren Werth haben, als es
nur um Carcinome der äusseren Haut handelt, die ja für
Arzt am leichtesten zu beurtheilen sind. Ich glaube frei-
, dass auch ohne diese Unterstützung meine Präparate in
nostischer Hinsicht kaum einem Zweifel ausgesetzt sein wer-
Denn wenn auch vier von den untersuchten Objecten noch
ts von alveolärer Struktur, sondern nur Verdickungen der
ermis mit stärkerer Verhornung, unregelmässigen Verlänge-
en und Formveränderungen der Epithelzapfen erkennen liessen,
aren diese Veränderungen doch so ausgesprochen, dass die
nomatöse Natur des Prozesses nicht fraglich sein kann.

Die ausgeschnittenen Stücke wurden in verschiedener Weise gehärtet.
r schloss sich die Conservirung meist nicht unmittelbar an die Opera-
an, aber das ist für unsere Zwecke nicht von besonders grosser Be-
ng. Ueber die Arten der Härtung lasse ich mich nicht weiter aus, da
nzelnen gebräuchlichen Methoden, abgesehen von dem Alkohol, für die
mir in Betracht gezogenen Punkte dieselben Resultate gaben. Die
tte wurden zunächst mit Hämatoxylin gefärbt, dann einer Ueberfärbung
äurefuchsin-Pikrinsäure [nach van Giesen-Ernst[1])] und darauf vor-
aft noch einer Ueberfärbung mit Orange unterworfen. Die Kerne wur-
lau, die hyalinen Bestandtheile, die Fasern des Bindegewebes roth, das
plasma besonders der Epithelzellen und der grösseren Bindegewebs-
dunkelgelb, das Blut hellgelb. Die Körnung der Mastzellen und der
ucleären Leukocyten zeigte einen gelben oder gelbrothen Ton. Die
suchung geschah in Canadabalsam und vielfach mit besonderem Vor-
in Glycerin. Wo es sich um das Studium der Verhältnisse des Zell-
plasmas handelt, sollte letzteres weit mehr benutzt werden, als es jetzt
der Fall ist.

Es ist nicht erforderlich, die einzelnen Objecte nach ihrem
schen und makroskopischen Verhalten genauer zu beschreiben.

[1]) Ziegler's Beiträge. Bd. XI. S. 234.

Ich erwähne nur, dass ich vier Carcinome der Lippe, eines
Handrückens und eines des Penis untersuchen konnte und
ich zahlreiche etwas weiter vorgeschrittene krebsige Neubildun
zum Vergleich heranzog.

Ich beginne meine Darstellung mit dem Bindegewe
dessen Beschaffenheit auch von den Gegnern der bindegewebi
Genese des Carcinoms stets geprüft und dessen Bedeutung b
mehr bald weniger in den Vordergrund gerückt, meist aber
in regressiven Veränderungen gefunden wurde. Es ist beka
dass die Bindesubstanz gewöhnlich lebhafte Vermehrung il
Zellen erkennen lässt, insbesondere da, wo der Tumor noch
Fortschreiten begriffen ist. Vor Allem wurde diese Veränder
in jugendlichen Carcinomen gefunden und in den im ersten
fang ihrer Entwickelung stehenden wohl noch nie vermisst.
wird meist als „zellige Infiltration" bezeichnet und auf
Auswanderung weisser Blutkörperchen und die Wucherung
fixen Gewebszellen zurückgeführt. Die Zellvermehrung bede
also theilweise eine Neubildung von Gewebsbestandtheilen, a
auch darüber hinaus wird hier und da von neugebildetem Bin
gewebe gesprochen, in welchem auch neue Gefässe eine R
spielen. Meine Beobachtungen führen mich dahin, den prol
rativen Vorgängen der Bindesubstanz eine grössere Bedeut
beizulegen, als es meist geschieht und ich halte es zunächst
nöthig den Umfang derselben festzustellen und auf die fein
Histologie etwas genauer einzugehen.

Wir werden uns am besten orientiren, wenn wir erstens
Uebersichtsbildern das Verhalten des zellreichen Gewebes z
Epithel und zur unveränderten Bindesubstanz und zweitens
starker Vergrösserung die feineren Befunde in's Auge fassen.

Betrachten wir zunächst die in Figur 1 wiedergegebe
Lagerungsverhältnisse in Schnitten eines beginnenden Lipp
carcinoms bei schwacher Vergrösserung.

Wir sehen den dem Carcinom entsprechenden mittle
Theil der Figur beiderseits in normale Zustände übergehen, li
ist eine Drüse als Abschluss sichtbar, rechts nimmt das Epit
normale Dicke und gewöhnliches Aussehen an. Die für
hauptsächlich in Betracht kommende mittlere Partie zeigt
bekannten ungleichmässigen Verlängerungen, theilweisen V

ungen und Formveränderungen der Epithel-„Zapfen". Ich
darauf zunächst nicht weiter ein. Zwischen den Zapfen
man zellig infiltrirtes Gewebe, welches sich in gleicher
se nach abwärts bis weit unter die unterste Grenze des
hels in einer dicken, der Höhe des längsten Zapfen ungefähr
prechenden Schicht fortsetzt. Das Auffallende an dem Prä-
t ist aber nun, dass die zellige Infiltration sich nicht all-
ich in das übrige Bindegewebe verliert, sondern dass sich
chen beiden eine ziemlich scharfe Grenze ungefähr horizontal
eht. Die dichtgedrängten, dunkel erscheinenden Fasern des
egewebes hören an dieser Grenze fast wie abgeschnitten
während sie bei dem Uebergang des Carcinoms in die nor-
n Lippentheile sich dem Epithel wieder anlagern. In einem
eren Theile des Präparates setzt sich die zellige Infiltration
eine Strecke weit aber in erheblich geringer Intensität und
die Grenze zu verwischen, zwischen die Fasern fort, wäh-
diese in den übrigen Abschnitten eine Zwischenlagerung
Zellen vermissen lassen. Eine einfache zellige Infiltration
e wohl kaum so scharf gegen das unterliegende Bindegewebe
setzt sein, dagegen ist das Verhalten gut verständlich unter
Annahme, dass sich zwischen das Epithel und das
g veränderte Bindegewebe eine, freilich aus letzte-
hervorgewachsene, neugebildete Lage eingescho-
hat.

Ganz so scharf wie in diesem ersten Falle ist nun die Be-
zung der beiden Gewebslagen in den übrigen Objecten nicht.
nächsten kommen den beschriebenen Verhältnissen die Bil-
eines zweiten Lippencarcinoms. Es findet sich ein ähnliches
alten des Epithels, aber der carcinomatöse Charakter ist
rch deutlicher ausgeprägt, dass in der Mitte mehrerer
itte ein unregelmässiger Epithelhaufe ohne Zusammenhang
dem Oberflächenepithel im Bindegewebe liegt. An den
n des Carcinoms geht sein Epithel in die normale Epidermis
Das an letztere anstossende Bindegewebe entfernt sich
ihr in den krebsigen Partien und verläuft leicht concav in
er Entfernung von dem veränderten Epithel bis zur anderen
der Schnitte, um hier wieder an die Epidermis heranzu-
n. Im Bereich des beginnenden Carcinoms findet sich nun

zwischen Epithel und Bindegewebe eine „zellig infiltri
Gewebslage eingeschaltet, die gegen das letztere in unre
mässig welliger Linie abgesetzt, aber ziemlich scharf begr
erscheint. Nur einzelne grössere Gefässe und Fasern gehen
dem Bindegewebe in die zellige Schicht hinein, die aber
Uebrigen gleichmässig aus bald mehr bald weniger dicht
drängten Zellen zusammengesetzt erscheint und bei schwa
Vergrösserung keine sonstigen Einzelheiten erkennen lässt.
an die zellige Infiltration anstossende Bindegewebe zeigt
hier und da eine geringe Vermehrung seiner Kerne.

Ein drittes Lippencarcinom hat in seinen mittl
Theilen noch etwas weiter vorgeschrittenen carcinomatösen
als das vorige, in den Randtheilen aber finden sich entspreche
Verhältnisse, von deren genauerer Beschreibung wir daher
sehen können.

Der vierte Lippenkrebs (Fig. 2) dagegen bietet wie
Veranlassung zu eingehenderer Betrachtung. Die Epithelzap
sind etwa um das Vierfache gegen die Norm verlängert.
liegen überall in einer „zellig infiltrirten" Schicht, die sich
wärts rasch in eine mit grossen Gefässen und Fasern verseh
Bindegewebslage verliert, die ihrerseits nach unten wieder zi
lich scharf, wenn auch in etwas buchtiger Linie, dadurch
grenzt wird, dass sie an horizontal verlaufende Bündel qu
gestreifter Muskelfasern anstösst. Der allmähliche Ueberga
des zelligen Gewebes in die zunächst anstossende Bindegewe
schicht verwischt nun nicht den ausgesprochenen Strukturunt
schied, der zwischen beiden besteht und der auch dadurch ke
weitere Einschränkung erfährt, dass an einzelnen Stellen breit
oder schmalere Bündel von Fasern unter kegelförmiger V
jüngung nach aufwärts verlaufen, um sich dann weiterhin zwisc
den Zellen zu verlieren. In den unteren Theilen des zellig
Gewebes sind vereinzelt auch noch Durchschnitte von A
terien sichtbar. Ausser diesen die Gleichmässigkeit der Stru
tur nicht wesentlich unterbrechenden Bestandtheilen, beste
die subepitheliale Lage nur aus dichtgedrängten Zellen, zwisch
denen als einziges auffallendes Strukturelement noch zarte, zu
und netzförmig angeordnete, mit hinter einander aufgereiht
schmalen Kernen versehene Gebilde hervortreten, die nur G

sein können und sich, wie gleich bemerkt sein mag, auch tarker Vergrösserung als solche herausstellen. Sie sind ich in verschiedener Weise durchschnitten, so dass dann hnen nur gerade oder gewundene und verzweigte Bruch- sichtbar sind, oder sie bilden ein Netz unregelmässiger, naler, spitz- und stumpfwinkeliger Maschen. Schon bei cher Vergrösserung wird man sie kaum anders, denn als bildete auffassen können. Das Genauere wird sich freilich nit stärkeren Linsen feststellen lassen.

n einzelnen Theilen der Schnitte färbt sich das Gebiet elligen Infiltration etwas blasser als in den übrigen, d. h. llkerne nehmen den Farbstoff nicht so lebhaft an. Solche n gehen aber ohne Grenze ganz allmählich in die mit in- er tingirten Kernen versehenen Abschnitte über.

Das beginnende Carcinom des Handrückens, welches eine von der Anwesenheit pigmentirter Zellen herrührende ge schwarze Färbung ausgezeichnet ist, zeigt auch die ändige Stellung der zelligen Gewebsschicht, wenn auch weniger deutlich. Das seitlich an die Epidermis an- nde Bindegewebe entfernt sich in den carcinomatösen Be- von derselben und lässt zwischen ihr und sich einen henraum frei, der durch jene Schicht ausgefüllt wird. re setzt sich in welliger Linie gegen das Bindegewebe ab, es aber an manchen Stellen zwischen den Zellen sich ver- le Faserzüge nach aufwärts abgiebt. Die angrenzende Substanz zeigt eine mässige Zunahme ihrer Kerne, wodurch renze gegen die zellige Lage hier und da weniger scharf int.

m wenigsten selbständig tritt die zellige Schicht in dem enden Carcinom des Penis hervor. Zwar liegt auch der ganzen Ausdehnung des veränderten Abschnittes dem l eine infiltrirte Zone an, aber sie ist weniger breit als in brigen Präparaten und verliert sich allmählich in das unter- le Bindegewebe. Dieses Bild entspricht also bei schwacher rösserung mehr als die anderen dem Begriffe einer sub- lialen zelligen Infiltration und für sich allein würde es nicht veranlasst haben, an einen anderen Vorgang zu n.

Wenden wir uns nun zu den Verhältnissen, die un
starker Vergrösserung entgegentreten, so wollen wir mi
soeben an vierter Stelle beschriebenen Lippencarcinom begi

Das uns interessirende subepitheliale Gewebe (Fig. 3)
sich zum weitaus grössten Theile aus Zellen zusammen.
schen ihnen findet sich nur ein sehr feines unregelmässiges
culum, welches aber nur an den Stellen sichtbar ist, wo
oder wenigstens die meisten Zellen ausgefallen sind. Ausse
bemerkt màn nun zahlreiche Gefässe, die wir zunächst
genauer betrachten wollen. In ihrer gegenseitigen Anord
wurden sie bereits bei schwacher Vergrösserung kurz geschi
Der netzförmige Zusammenhang ist aber jetzt noch ausgepr
sichtbar, da viele Verbindungen durch Heben und Senker
Tubus nachgewiesen werden können, die dort undeutlich bli
Die Gefässe haben mit Ausnahme der erwähnten vereinz
Arterien und einiger den Venen ähnlich gebauter eine W
die sich aus der Länge nach an einander gereihten spindel
langen mit grossem längsovalem Kern versehenen Zellen in
facher Lage zusammensetzt. Ihr Umfang wechselt. Das Lu
der feinsten gestattet gerade einem rothen Blutkörperchen
Durchtritt, die weitesten haben das Kaliber kleiner Venen,
aber deshalb für gewöhnlich eine dickere Wand als die e
zu besitzen. Es kann bei dieser Struktur keinem Zweifel u
liegen, dass alle diese Gefässe als neugebildet anzus
sind und dass vielleicht nur die spärlicheren dickwandig
Arterien oder Venen bereits vor Beginn des Prozesses vorha
waren. Dass Neubildungsvorgänge am Blutgefässsystem abla
lässt sich ausser durch die Anwesenheit der beschriebenen offe
völlig neu entstandenen Gefässe auch daraus entnehmen, da
den um das Mehrfache verlängerten Papillen zarte Capill
nach aufwärts ziehen, die also offenbar, wenn nicht ganz
gewachsen, doch um das gleiche Maass wie die Papillen
längert sein müssen.

Die Gefässe werden nun dicht umhüllt von Zellen.
zahlreichen Abschnitten, insbesondere in der Nähe des Epit
(Fig. 2), jedoch hier nicht überall, finden sich fast ausschli
lich grosse protoplasmareiche rundliche oder durch gegenseit
Druck in ihrer Form veränderte, oft nach Art von Epithe

inander liegende polygonale Zellen. Ihr Kern ist rund und
r oder weniger stark gefärbt. Sie sind nicht selten zu beiden
n längsgetroffener Gefässe in Zügen und Reihen angeordnet,
so gut begrenzt sein können, dass es aussieht, als lägen sie
präformirten Räumen (Fig. 3 bei a). An anderen Stellen
2) treten mehr und mehr zumal in den tiefsten Lagen,
vielfach auch bis dicht an das Epithel heran, neben jenen
plasmatischen Zellen kleinere Elemente auf, die einen in-
ven gefärbten Kern besitzen und wie Lymphocyten be-
ffen sind. An Zahl übertreffen sie vielfach die grösseren
lde bei Weitem. Sie zeigen aber zu diesen alle möglichen
rgänge, so dass ich beide genetisch für identisch halte. Ich
üge mich hier mit dieser Angabe und widerstehe der Ver-
ung, mich über die Herkunft der Lymphocyten weiter aus-
rechen.

Zwischen den bisher besprochenen dicht gedrängten Zellen
streut finden sich bald reichlich bald in geringer Zahl ty-
e mehrkernige Leukocyten, deren Protoplasmakörnung eine
othe Farbe aufweist.

Es bedarf nach dieser Schilderung der zellreichen Gewebs-
ht keiner weiteren Auseinadersetzung, dass von einer ein-
n zelligen Infiltration keine Rede sein kann, sondern dass
über das gewöhnliche Maass hinausgehende Proliferation
gefunden hat.

Aehnlich, wenn auch nicht so ausgesprochen, liegen die
ältnisse in den übrigen Präparaten. In dem oben an zweiter
e besprochenen Lippencarcinom sind die Zellen weniger
angeordnet und daher ist zwischen ihnen das auch ohne-
derbere und mehr entwickelte Reticulum besser zu erkennen.
Abschnitte, in denen die beschriebenen protoplasmatischen
n vorwiegen, sind weniger reichlich, dagegen ist die Zahl
Lymphocyten grösser. Auch hier sieht man die zarten, dünn-
ligen Gefässe, nur sind sie nicht so deutlich netzförmig an-
lnet und nicht so zahlreich wie dort.

In den beiden anderen Lippencarcinomen werden in der
ptsache dieselben Befunde erhoben.

Das Carcinom des Handrückens bietet wieder etwas andere
ältnisse, die indessen nicht so klar hervortreten, weil das

Präparat in Alkohol conservirt wurde, der eine zu sta
Schrumpfung bewirkte. Jedoch ist soviel gewiss, dass die Ke
des zellreichen Gewebes nicht zu Lymphocyten, sondern zu pr
plasmareicheren Zellen gehören, die offenbar Abkömmlinge
Bindegewebszellen sind. Sie liegen dicht gedrängt haufenw
und in Zügen, bilden aber nicht ein so gleichmässiges Stra
wie in dem ersteren Falle, da auch zarte Fasern zwischen ih
verlaufen, die sich hier und da zu etwas breiteren Zügen
binden. Die Gefässneubildung tritt wenig hervor. Ein be
deres Element bilden dann noch grosse pigmentirte Zellen,
denen noch weiter unten kurz die Rede sein soll.

Das subepitheliale Gewebe des Peniscarcinoms nähert
sehr dem Aussehen einer zelligen Infiltration. Es enthält
ebenfalls einige zarte Gefässchen von dem besprochenen Ba

Fassen wir nun zunächst die bisherigen Befunde zusamr
so sehen wir, dass das zellreiche unter dem Epithel gele
Gewebe in den 6 Fällen beginnenden Carcinoms nicht einer
wöhnlichen, wenn auch weitgehenden Zellinfiltration des Bi
gewebes entspricht, sondern dass dazu auch Gefässneubild
hinzugekommen ist, dass also die lebhaften Proliferati
vorgänge zur Bildung eines neuen Gewebes gefü
haben. Wir dürfen uns den Vorgang nun nicht so vorste
dass von einer Stelle oder einer Zone aus ein Wachsthum s
gefunden hätte, welches das frühere Bindegewebe als Ga
bei Seite drängte, wenn dieser Vorgang auch in den spät
Stadien, z. B. in dem Lippencarcinom, dem die Fig. 1 entspr
bis zu einem gewissen Grade Platz greifen mag. Vielmehr
der Prozess so aufzufassen, dass diffus in dem subepithel
Gewebe eine lebhafte Zell- und zugleich auch Gefässneubil
stattfand, wodurch die früheren Bestandtheile aus einander
drängt wurden. Da nun die Proliferation einen grossen Um
annahm, so mussten die Reste des vorher bestandenen Gew
also die Fasern, die Gefässe u. s. w., sich zwischen den
gedrängten Zellen verlieren. Die so umgewandelte, anfän
nur dünne, durch die Wucherung aber erheblich verdickte
websschicht nimmt nun einen bald mehr bald weniger
ständigen Charakter an und setzt sich so gegen das anstoss
Bindegewebe ab.

Der beschriebene Vorgang der Gewebsproliferation bietet
ı an sich nichts wesentlich Neues. Auch bei sonstiger mit
linfiltration einhergehenden entzündlichen Prozessen sehen wir
ıbildungsvorgänge an Zellen und Gefässen, aber einmal ist
Umfang bemerkenswerth, in welchem die Erscheinung in
eren Fällen hervortritt und zweitens ist das Vorkommen bei
ı Carcinom bisher, wie ich glaube, nicht ausreichend ge-
rdigt worden.

Meine Beschreibung erhebt mich nun einer weiteren Auseinandersetzung
iber, dass ich den Anschauungen Heidemann's[1]), der die Schlummer-
ntheorie von Grawitz auf das Bindegewebe des Carcinoms zu über-
en versuchte, mich nicht anschliessen kann. Die so weitgehende Zell-
ıehrung wäre, ganz abgesehen von der Gefässneubildung und vorausge-
t, dass die Vorstellung von den Schlummerzellen überhaupt zu Recht
ünde, worauf ich unten kurz zurückkommen werde, aus der angenom-
en Rückkehr der Fasern in den zelligen Zustand nicht zu erklären.
ısemann, der sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat[2]), betont
esondere, dass er im Gegensatz zu Heidemann, der Kerntheilungsvor-
ge nur in einem Falle vereinzelt antraf, ausreichende Mitosen gefunden
, um daraus die Zellvermehrung verständlich zu machen. Ich habe
ıtheilungen gleichfalls nicht gerade zahlreich gefunden, lege aber darauf
en grossen Werth, weil die Proliferation ja auch ohnedem nicht fraglich
Sucht man aber nach einer Erklärung für die geringe Zahl der Mitosen,
önnte man dem Umstande die Schuld geben, dass die Objecte nicht früh
g in die Härtungsflüssigkeiten kamen. Dem steht indess entgegen, dass
h meinen Schüler Schenk[3]) nachgewiesen, durch mich[4]) selbst ergänzt
später durch Hammer[5]), einen Schüler Hansemann's bestätigt wurde,
die Kerntheilungen nach dem Tode nicht mehr ablaufen und erst nach
den, ja nach Tagen undeutlicher werden. Nun hat aber Hansemann
rdings (a. a. O.) hervorgehoben, dass diese Erfahrung bei den kleinen
sen der Lymphocyten nicht zutreffe, da sie sich in der That sehr rasch
eränderten, dass sie kaum noch aufzufinden seien. Wenn dem nun auch
t, so möchte ich doch hervorheben, dass der Prozess, mit dem wir es
un haben, sehr langsam verläuft, da sich der Beginn eines Carcinoms
Monate und Jahre erstrecken kann. Für eine solche lange Dauer ist
achgewiesene grosse Zahl der Zellen immer noch verhältnissmässig gering
für ihre Bildung reichen die wenigen Mitosen, die man in dem jedes-

Dieses Archiv. Bd. 129. S. 77.
Ebenda. Bd. 133. S. 147.
Dissertat. Bonn 1890.
Centralbl. für patholog. Anatomie. I. S. 605.
Dissertat. Berlin 1891.

maligen Zeitpunkt der Untersuchung antrifft, völlig aus. Nun könnte m
freilich entgegenhalten, dass doch im Epithel so viel Mitosen zu finden si
Allein erstens ist ihre Zahl zu dieser frühen Zeit noch nicht sehr gross v
zweitens können sie nicht unter denselben Gesichtspunkten beurtheilt w
den, da die beständige Verhornung und Abstossung auf der Oberfläche e
lebhaftere Regeneration erfordert.

Welche Folge muss nun das besprochene Verhalten
Bindegewebes für die Beziehung des werdenden Carcinoms
Umgebung haben? Es ist klar, dass wegen der Wachsthu
prozesse das subepitheliale Gewebe eine Volumenszunahme
fährt und hierin liegt ein wichtiger Grund für die Prominenz
beginnenden Krebses, zu dem als zweiter natürlich die V
dickung des Epithels hinzukommt. Aber im Anfang ist v
einem Herabwachsen des letzteren unter die norm
Grenze noch kaum die Rede. Das untere Ende der Zap
reicht zunächst nicht tiefer als vorher, denn gleichzeitig mit
Verlängerung sind sie durch die Massenzunahme des Bin
gewebes gehoben worden. Dies Verhalten geht z. B. aus
Figur 1 gut hervor. Die frühere Höhe der Epidermis würde e
durch eine den Rand der links gelegenen Drüse mit dem rech
Ende der Figur verbindende Linie gegeben sein. Mit einem
chen Vorgange wäre nun freilich immerhin ein relatives Tie
wachsthum gegeben, aber auch das scheint mir in den Anfa
stadien keineswegs immer nachweisbar zu sein. Denn zunä
gehen, wie ich meine, die Wucherungsvorgänge des Epith
in normaler Richtung, d. h. nach aufwärts, vor sich.
über dem Niveau der bindegewebigen Papillenspitzen gele
Epithelstratum verdickt sich und zeigt stärkere Verhorn
Diesem Umstand entspricht ein Theil der Kerntheilungsvorgä
Für ein Tiefenwachsthum fehlen zu dieser Zeit noch die Anh
punkte. Die wechselseitige Verlängerung der Papi
und der Epithelzapfen beruht daher meiner Ans
nach auf einem nach oben vor sich gehenden Wac
thum der ersteren, welche dabei das ihrer Spitze sich
gegenstellende Epithel vor sich herdrängen. Diese Auffas
gewann ich vor Allem bei Betrachtung des vierten Falles
Lippencarcinom, welchem die Figur 2 entspricht. Die Pap
sind hier ausserordentlich verlängert, mit ihnen zugleich
natürlich auch die Epithelzapfen, die dabei meist sehr sc

cheinen. Ihre Zellen haben eine von oben nach unten lang gezogene, gewöhnlich spindelige Gestalt (vergl. Figg. 2 und 4), dass das Epithel bei schwacher Vergrösserung gestreift er-eint. Diese Zellform lässt sich sehr wohl aus einer Zerrung Epithelzapfen durch das aufwärts wachsende papilläre Binde-ebe erklären, während bei einem doch gegen einen gewissen derstand erfolgenden Tiefenwachsthum des Epithels die Ge-t der einzelnen Zellen gewiss eine andere sein würde. Ferner t sich der Umstand, dass in langen Papillen ebenso lange gebildete Gefässe nach aufwärts ziehen, sehr gut mit dem enwachsthum des Bindegewebes, dagegen nicht wohl mit r Verlängerung der Papillen durch Tiefenwachsthum der be-zenden Epithelzapfen vereinigen. Endlich ist noch zu er-nen, dass die normale glatte Hautoberfläche bei Beginn eines inoms uneben und nicht selten ausgeprägt papillär wird als druck einer entsprechenden Erhebung des Bindegewebes. Alle e Wachsthumsverhältnisse werden nun gewiss nicht in allen en gleich deutlich hervortreten. Ich will auch nicht ver-nen hervorzuheben, dass meine weiteren Mittheilungen da-h nicht beeinflusst würden, dass etwa in anderen Fällen lich eine Verlängerung der Epithelzapfen schon frühzeitig erkbar wäre. Es läge dann nichts Anderes vor, als was wir gentlich bei sonstigen entzündlichen Prozessen der Haut beob-en. Es fehlt hier noch an ausreichenden Beobachtungen, auch in dem von Schuchardt abgebildeten Lippencarci- glaube ich die von mir geschilderten Verhältnisse wieder-den.

Für meine Fälle aber muss ich daran festhalten, dass das nnende Carcinom nicht von Anfang an durch ein gesprochenes Tiefenwachsthum des Epithels, sondern, ebereinstimmung mit den Anschauungen von Klebs, der len Geschwülsten überhaupt zunächst alle an Ort und Stelle dlichen Gewebe betheiligt sein lässt, durch eine gleich-ge Proliferation der Epidermis und des Binde-ebes charakterisirt ist. Jedenfalls ist nach meiner Mei- das proliferirende Bindegewebe ein nicht zu ver-lässigender Factor der Carcinomentwickelung, der auch durch das aus den nicht eben zahlreichen Mitosen zu

erschliessende gesteigerte Epithelwachsthum, wie ich meine, streitig gemacht wird. Denn die auch in der Norm schon Kerntheilungen versehene Epidermis zeigt unter den neuen hältnissen nichts weiter als eine gesteigerte Zellproduction.

Nun hat man ja allerdings dem Bindegewebe immer grosse Bedeutung zugeschrieben, aber mehr in passivem S indem man mit Thiersch annahm, dass die in ihm abla den Veränderungen, also auch die „zellige Infiltration", Vorkommen bei den in Entstehung begriffenen Carcinomen aber meist nicht als Regel, wenn auch als eine sehr häufig scheinung hinstellt, das Eindringen des wuchernden Epithel leichterten. Ging nun schon aus meiner bisherigen Schild hervor, dass die Prozesse am Bindegewebe in höherem M progressiver Natur sind, als man gewöhnlich annimmt, so ich nunmehr Verhältnisse zu schildern haben, welche die W tigkeit der Vorgänge im Bindegewebe noch grösser ersch lassen.

Die Genese eines Carcinoms stellt man sich so vor, das Epithel der äusseren Haut, oder der Schleimhäute, ode Drüsen continuirlich in das modificirte Bindegewebe hineinwä Ein solches Tiefenwachsthum entspricht nun aber nicht Charakter des Epithels, wie es im fertigen Organismus vor Sein Wachsthum ist nach oben gerichtet, die in den un Schichten gebildeten Zellen rücken aufwärts und werden sch lich abgestossen. Ein tieferes Hineinwachsen in das Bindege würde also nur bei einer Aenderung des epithelialen Typus lich sein und diesem Umstande trägt man dadurch Rech dass man bei dem Carcinom von einer atypischen Neubil redet. Aber nun ergiebt sich die Schwierigkeit zu erklären, denn jene Aenderung des Typus zu Stande kommt. Eine haftere Proliferation allein bewirkt nur schnellere Bildung Epithels, rascheres Aufrücken und raschere Abstossung der Z aber kein in das Bindegewebe vordringendes Tiefenwachst Wir sahen nun freilich bei entzündlichen Zuständen epi bedeckter Flächen gelegentlich ein in verschiedenem Grade wickeltes zapfenförmiges Abwärtswachsen des Epithels. wir bemerken auch zugleich, dass daraus gewöhnlich kein cinom entsteht. Ich möchte aber auch die Frage aufwerfe

ıier nicht näher liegt anzunehmen, dass nicht eigentlich ein
dringen des Epithels in die Tiefe stattgefunden hat, sondern
ich wie in den oben besprochenen Fällen, eine Zunahme des
legewebes, welches die Epidermis vor sich her drängte, dabei
die in der Tiefe festgehaltenen Zapfen dehnte und ver-
erte. Ist nun so eine Steigerung der Vermehrungsvorgänge
Epithel nicht geeignet, ein Eindringen in das Bindegewebe
rklären, so hat man besondere Erhöhungen der Wachsthums-
gie angenommen und Hansemann hat dieselben aus den
ımetrischen Kerntheilungen abzuleiten versucht. Ich gehe
liese Frage hier nicht weiter ein, betone aber, dass ich nicht
ısehen vermag, weshalb denn nun mit erheblich verstärkter
hsthumsenergie ausgestattete Epithelien nothwendig in die
vordringen müssen, da doch auch sie nur eine Steigerung
ohysiologischen Prozesse zu zeigen brauchen. So wenig aber,
mir in der Aenderung der epithelialen Vermehrungsprozesse
Grund für die atypische Wucherung zu liegen scheint, so
ich einen solchen in einer Abnahme der Widerstandskraft
Bindegewebes erblicken. Denn ich vermag nicht einzusehen,
ılb in einer solchen Aenderung eine Veranlassung für das
el liegen kann, nun seine Wachsthumsrichtung umzukehren.
hat sich ja nun allerdings alle diese Vorstellungen nur ge-
t, um die anatomischen Befunde zu deuten, nicht aber,
man nun etwa die eine oder die andere für völlig gesichert
e. Es ist im Gegentheil durchaus angezeigt, nach greif-
en Erklärungen zu suchen. Meine nunmehr mitzutheilenden
chtungen sind vielleicht geeignet, unser Verständniss der
nge in etwa zu erleichtern.

Wenn man das Vordringen des Epithels continuirlich erfol-
ässt, wie man das zu thun pflegt, so müsste die Grenze
Gewebe stets eine scharfe sein. Nun ist mir aber schon
em ersten von mir untersuchten beginnenden Carcinom auf-
en (Fig. 1), dass eine solche deutliche Grenze keines-
immer vorhanden ist. Auf diesen Umstand habe ich
m stets mein Augenmerk gerichtet und in allen mir jetzt
genden Fällen die gleiche Beobachtung gemacht. Betrachten
e Figur 1, so sehen wir, dass viele Epithelzapfen sich gut
em zelligen Bindegewebe hervorheben, dass aber andere an

der Spitze oder an der Seitenfläche so in dasselbe übergeh
dass man nicht genau sagen kann, wo das eine Gewebe auf
und das andere anfängt. In den übrigen Objecten ist diese
scheinung zum Theil noch viel mehr ausgeprägt. So beme
man in dem dritten Lippencarcinom kaum einen Epithelzap
der gut begrenzt wäre, fast alle bieten den allmählichen Uel
gang von Epithel in Bindegewebe dar. Am besten sieht r
das Verhalten aber an dem vierten Lippencarcinom (Fig. 2), v
ches durch die Gegenwart der sehr langen Epithelzapfen aus
zeichnet ist. Nur vereinzelte unter ihnen zeigen ein deut
abgesetztes Ende, alle übrigen verlieren sich in der zelli
Schicht. Es macht den Eindruck, als schöben sich Epithel-
Bindegewebszellen durch einander und als würden erstere
kleinen Gruppen und einzeln abgetrennt (vergl. besonders
rechte Häfte der Fig. 2). Solche Bilder finden sich vor Al
da, wo vorwiegend Lymphocyten vorhanden sind, während
den Stellen mit schwächer gefärbten Kernen (vergl. die li
Hälfte der Figur) die Bilder dadurch noch an Deutlichkeit
winnen, dass die Epithelzellen sich durch dunklere Farbe be
abheben. Hier sieht man dann die Zapfen an ihrem Ende zac
werden und zwischen die Zacken schieben sich die Zellen
Bindesubstanz ein. Diese Umwandlung kann einen so ho
Grad erreichen (bei a), dass die Epithelzellen durch breite,
Zellen erfüllte Spalten von einander getrennt, ja ganz isolirt
scheinen.

Nun könnte man vielleicht einwenden, dass die Bilder
zum Theil daraus erklären liessen, dass die Epithelzapfen n
in ganzer Ausdehnung durchschnitten, sondern an den Ste
jener unklaren Begrenzung durch eine Lage zelligen Bindegew
bedeckt und durch dieselbe hindurch nur undeutlich erkenn
seien. Aber wenn auch so etwas denkbar wäre, so ist es
an nicht carcinomatösen subepithelialen zelligen Infiltratio
doch nicht aufgefallen und würde zweifellos auch in der gesc
derten Ausdehnung nicht möglich sein. Auch lehrt uns nun
Untersuchung mit starker Vergrösserung, dass etwas Besond
vorliegt. Denn dabei stellt sich in der That heraus, dass e
gegenseitige Durchdringung und Durchwachsung
beiden Gewebsarten stattgefunden hat. Studiren wir

:hst eine Stelle aus dem vierten Lippencarcinom an der Hand
· Figur 4. Wir haben vor uns die Kuppe einer zelligen Pa-
le mit dem Stücke eines feinen Gefässes. Links neben und
rhalb der Papillenspitze findet sich Epithel mit ausgeprägten
rcellularbrücken. Dasselbe setzt sich auch an der linken
te der Papille mit ziemlich scharfer Grenze gegen sie nach
värts fort. Ueber der Papillenspitze sind die Epithelzellen
maler und von oben nach unten in die Länge gezogen, meist
gesprochen spindelig. Zum Theil zeigen sie auch noch die
kigen Fortsätze. In eben dieser Beschaffenheit geht das Epi-
l an der rechten Seite der Papille nach unten als sehr
naler, sich rasch verjüngender Zapfen. Ueber und theilweise
h noch links neben der Papillenspitze nimmt man nun, nach
n an Menge sich vermindernd, eingelagert zwischen die spin-
gen Epithelien und dieselben aus einander drängend die wohl
rakterisirten rundlichen Bindegewebszellen wahr, die hier ganz
aussehen, wie sie der Figur 3 entsprechend geschildert wur-
. Unter ihnen finden sich auch einige Leukocyten mit kör-
m Protoplasma. An der rechten Seite der Papille ist die
nnung der Epithelzellen von einander noch deutlicher und am
rsten Ende des schmalen Zapfens liegen mehrere ganz isolirt
chen den Bindegewebszellen. Noch hochgradiger ist die
prengung der Epithelien an der mit a bezeichneten Stelle
Figur 2. Die Zellen, die man ohne Kenntniss des Zusam-
hanges mit einem Epithelzapfen und der geringgradigeren
nderungen an den eben beschriebenen und an anderen
en nicht leicht für Epithelien ansprechen würde, sind sehr
ausgezogen und schmal, dabei zum Theil verästigt. Sie
n weit aus einander und einzelne sind ganz abgetrennt von
übrigen. Zwischen ihnen liegen die gleichen rundlichen
egewebszellen, auch hier mit einigen Lymphocyten und
ocyten untermischt.

Eine andere prägnante Stelle desselben Falles, die den in
rechten Hälfte der Figur 2 gezeichneten Zapfen entspricht,
die unten zu besprechende Figur 6 wieder.

Aehnliche Bilder bietet auch das dritte Lippencarcinom. Die
r 5 giebt das Ende eines hochgradig veränderten Epithel-
ns wieder. Die an ihrem reichlichen Protoplasma und

grossem, mit Kernkörperchen versehenen Kern leicht kenntli
Epithelzellen liegen nicht mehr allseitig im Zusammenhang,
dern bilden ein von grossen Lücken unterbrochenes System,
ches sich aus netzförmig verbundenen Zellen zusammensetzt,
theils noch in kleinen Gruppen angeordnet sind, theils b
förmige, oder spindelige, oder verästigte Gestalt haben. Einz
unter ihnen sind fast ganz aus der Verbindung mit den and
gelöst. In den Lücken zwischen diesen Epithelien finden
nun mehr oder weniger zahlreiche Bindegewebszellen, theils
protoplasmareicher, meist aber von lymphocytenähnlicher
schaffenheit. Nicht immer ist es möglich, einer frei liege
Zelle anzusehen, ob sie epithelialer oder bindegewebiger N
ist und besonders an der unteren Grenze des in seinen Conto
trotz der grossen Veränderung noch ungefähr zu bestimme
Zapfens macht die Unterscheidung Schwierigkeiten oder ist
möglich.

Im Wesentlichen ebenso finden sich die Verhältnisse in
beiden anderen Lippenkrebsen und dem Peniscarcinom, nur
die Epithelien durch die zwischen ihnen vorhandenen, meist
Lymphocyten zu bezeichnenden Zellen nicht so weit aus eina
gedrängt und die Zahl der so veränderten Papillen ist beson
bei dem zweiten Lippenkrebs und dem des Penis eine beschrä

Ausgedehnter wiederum treffen wir das Eindringen von
kömmlingen des Bindegewebes zwischen die Epithelzellen
dem Carcinom des Handrückens. Kürzere und längere Epi
zapfen zeigen die geschilderte undeutliche Begrenzung, aber
Isolirung der Epithelzellen erreicht hier vielfach noch e
höheren Grad, so dass die stärksten Veränderungen kaum
auf ein durch die Zelleinwanderung modificirtes Epithel bez
werden könnten, wenn nicht die geringeren Abweichungen
die Genese erklärten. Eine Complication ist hier und da d
die Gegenwart pigmentirter Zellen im Bindegewebe und Ep
gegeben. Dort haben sie die Form mehr oder weniger deu
verästigter Gebilde mit dichtem, feinkörnigem, dunkelbrau
Pigment, hier zwischen den Epithelzellen meist eine rundl
Gestalt und sind selten dicht, gewöhnlich wenig pigme
Auch farbstoffreie Zellen von im Uebrigen gleicher Bescha
heit finden sich oft sehr zahlreich im Epithel. Sie heben

demselben gut dadurch ab, dass sie meist in einem durch
allerdings nahezu ausgefüllten vacuolären Raum liegen. Ihrer
tigen Beschaffenheit nach kann es nicht zweifelhaft sein,
sie ebenfalls Epithelzellen darstellen, so dass wir also in
m beginnenden Melanocarcinom sowohl pigmentirte Epi-
en wie Bindegewebszellen vor uns haben. Letztere schieben
an manchen Stellen auch in das Epithel hinein und sind
dort, wo die erwähnte Zerlegung der Zapfen und Isolirung
Epithelzellen vor sich geht, nicht selten zwischen diesen
treffen. Sie scheinen also ebenfalls Antheil an dem uns be-
tigenden Vorgang zu nehmen.

Das Gemeinsame aller bisher besprochenen Verhältnisse
nun darin, dass eine Durchdringung der Epithel- und
egewebszellen stattfindet, an der sich von letzteren
plasmatische Elemente, Lymphocyten und vereinzelte Leuko-
betheiligen.

Wir wollen nun zunächst fragen, wie denn diese Erscheinung
ande kommt. Nach der gewöhnlichen Auffassung, welche
pithelzellen die wichtigste Rolle bei den Grenzverschiebungs-
ngen zuertheilt, wird man den Befund auf ein Vordringen
ben zurückführen wollen. Man muss dann die, wie mir
t, nicht gerade wahrscheinliche Annahme machen, dass
einzelne Epithelien aus ihrem Verbande lösen und nach
ts vordringen. Mir scheint es richtiger, den Prozess aus
Invasion des Bindegewebes in die Epidermis abzuleiten.
nd diese in frühen Stadien, wie ich gezeigt zu haben
, noch keine Neigung verräth, nach abwärts zu wachsen,
ken wir am Bindegewebe lebhafte Proliferation, die zur
g einer fast völlig neuen Schicht, zur Verlängerung der
n führt und also gewiss die Möglichkeit eines Vordringens
Epithel bietet. Freilich würde dann ein nicht geringes
ken gegen meine Auffassung gegeben sein, wenn eine Ein-
rung bindegewebiger Elemente ohne Beispiel dastände.
das ist ja nicht der Fall. Seit Stöhr's Untersuchungen
wir, dass Leukocyten in das Epithel der Tonsillen und
anderen Körperstellen sehr lebhaft eindringen. Wenn wir
Vorgang hier auch auf grössere protoplasmatische Zellen
hnt finden, so macht das keinen principiellen Unterschied.

Niemand leugnet ja auch, dass in ausgebildeten Carcinomen s
viele Wanderzellen in die Alveolen hineingelangen. Gerin
Grade zelliger Durchsetzung des Epithels, als die beschriebe
findet man auch an zahlreichen anderen Zapfen der beginnen
Krebse, ohne dass es gleich zu den hochgradigeren Folgezustän
käme. Diese aber sind von jenen nur der Intensität nach
schieden. In der That wüsste ich nicht, wie es anders denn
eine bindegewebige Invasion aufgefasst werden sollte, wenn
Epithelzapfen in seiner äusseren Form noch angedeutet,
gut erkennbar, dabei aber in den peripherischen Theilen ode
ganzer Dicke durch die von dem Bindegewebe abstammen
Zellen gelockert und in einzelne Theile und Epithelien zer
ist, wie z. B. in der Fig. 5. Wollte man wirklich an ein He
wachsen einzelner Epithelzellen denken, so könnte man dies
ersten aus den Fällen ableiten, denen die Fig. 4 entspricht.
Spindelform der Zellen könnte geradezu als ein Ausdruck
Vordringens aufgefasst werden. Indessen dürfte diese Ges
die bei einem Vordringen in wenig Widerstand bietende Me
begreiflich ist, zwischen dicht gedrängten Zellen wohl kaum
Stande kommen. So zeigen denn auch die zweifellos in
Bindegewebe hineinwachsenden Epithelzellen, von denen u
die Rede sein soll, keine spindelige Form. Das beschrieb
Bild erklärt sich deshalb, da wir die lang ausgezogenen Ze
auch in den zusammenhängenden Zapfen antreffen, sehr gut
einer Zerlegung derselben durch die Bindegewebszellen.

Man wird nun vielleicht fragen, warum denn die physi
gische Einwanderung der Rundzellen über den Tonsillen und
anderen Orten ohne weitere Folgen bleibt. Darauf lässt
aber erwidern, dass diese Erscheinung nicht zu einer Isolir
von Epithelzellen führt und dass der Prozess über norm
Bindesubstanz abläuft.

In Kürze bleibt aber noch zu beantworten, ob in uns
Fällen die Invasion von Rundzellen allein genügt, oder ob
eigentlichen Bindegewebszellen betheiligt sein müssen. Da
aber lediglich auf eine Abtrennung einzelner Epithelien ankom
so dürften die Rundzellen, soweit sie überhaupt eine besond
Zellspecies darstellen, bei lebhafter Einwanderung wohl geleg
lich auch für sich allein ausreichen können.

Wenn wir also nun die Mischung von Epithel- und Binde-
bszellen auf ein Vordringen der letzteren zurückführen, so
sen wir uns gegenwärtig halten, dass ja die Epithelien bei
Trennung keine indifferenten Elemente sind. Sie sind um
iehr proliferationsfähig, als sie den untersten Reteschichten
hören. Ihre Vermehrung muss aber nicht nothwendig eine
rbrechung erleiden und so können sie gleichzeitig mit den
gewebigen Prozessen Wachsthumserscheinungen zeigen. Ist
iach die Isolirung der Epithelzellen einmal erfolgt, so be-
der weitere Verlauf des Prozesses in einem gegenseitigen
iwachsen beider Zellarten.

Welche Bedeutung hat nun dieser Vorgang für die Ent-
lung des Carcinoms?

Wir haben gesehen, dass die Epithelzellen aus einander ge-
t, ja ganz isolirt werden. Das heisst aber, dass die Zellen
chen die Bestandtheile des Bindegewebes gelangen,
sie, um sogleich den richtigen Ausdruck anzuwenden,
Metastase erfahren. Damit ist dann aber auch, wie
cheint, eine Grundlage für die Entstehung des Car-
ns gegeben und die Bedingung erfüllt, welche Klebs[1])
llte, wenn er als das Charakteristische des Carcinoms eine
vornherein erfolgende Metastase der Epithelzellen in das
gewebe forderte. Die von der übrigen Epidermis grössten-
oder ganz abgetrennte Epithelzelle, die aber gewiss des-
ihre Existenz- und Wachsthumsfähigkeit nicht einbüssen
kann nicht mehr in der ihr normal zukommenden Rich-
wachsen. Vermehrt sie sich nun aber und entsteht
ne Gruppe von Epithelzellen, so bekommen wir
im Bindegewebe liegende Alveole, das anatomi-
Bild des Carcinoms. Von da ab ist dann die weitere
dung des Tumors leicht verständlich. Bei weiterer Proli-
n wird das Wachsthum des Epithels in der Richtung er-
in der sich ihm der geringste Widerstand entgegenstellt.
rden Stränge und netzförmig verbundene Züge, kurzum es
as anatomische Bild des Carcinoms entstehen. Aber die
id Weise des Wachsthums kann auch eine andere sein.

[1]) llgemeine Pathologie. Bd. II.

Die sich vermehrenden Zellen müssen nicht nothwendig sol
Haufen bilden, sondern können auch einzeln weiter gelang
und wenn sie in grössere Saft- und Lymphspalten gerathen, s
auf weitere Strecken entfernen und so ganz unabhängig von
Ausgangsstätte Alveolen bilden. Auf diese Weise ist es de
bar, dass ausgedehnte Metastasirung durch ein sehr kleines
märes Carcinom bedingt werden kann.

Es ist aber noch ein drittes Verhältniss von Epithel
Bindegewebe, ein gegenseitiges Ineinanderwachsen möglich.
vor wir aber hierauf genauer eingehen, wollen wir vorher n
zwei andere Fragen in's Auge fassen.

Wenn wir zu dem Schlusse gelangt sind, dass das Eindringen der Bi
gewebselemente in das Epithel eine ausschlaggebende Rolle bei der
wickelung des Krebses spielt, so wäre zunächst zu erörtern, ob diese
lagerung der Epithelzellen allein ohne Aenderung ihrer Wa
thumsenergie das Carcinom zur Folge haben kann und ob
viel eher zu erwarten wäre, dass die Vermehrung der metastasirten Elem
bald sistiren würde. Wenn es aber richtig ist, wie man vielfach herv
hoben hat, dass dem Epithel auch unter normalen Bedingungen eine grö
Energie innewohnt als dem Bindegewebe, da es ja beständig Regenerat
vorgänge zeigt, die dem letzteren fehlen oder nur in geringem Maass
kommen, so ist jene Annahme nicht so ohne Weiteres von der Han
weisen. Wir müssen ja auch bedenken, dass die verlagerte Zelle
bessere Ernährungsverhältnisse gelangt, da sie, die früher ihre Nahrung
vielen Genossinnen nur von einer Seite her bezog, jetzt allseitig von
flüssigkeit umspült wird. Die Versuche mit Verlagerung normalen Epi
in die Tiefe des Bindegewebes, über die E. Kaufmann[1]) berichtet
lassen sich gegen jene Vorstellung nicht verwerthen, denn an ihnen
das Epithel in seinem normalen Zusammenhang mit dem unveränd
Bindegewebe und producirte demgemäss kein atypisches Gebilde, so
eine Art Dermoidcyste. Ich meine also, dass die Annahme, derzufolg
diglich die Verlagerung des nicht wesentlich veränderten Epithels in
Bindegewebe zur Erklärung der Entstehung des Carcinoms ausreiche,
Unmöglichkeit in sich schliesst. Es hindert ja freilich nichts, eine aus
gleichen Gründen wie die Bindegewebsveränderung hervorgegangene er
Proliferationsfähigkeit des Epithels mit unseren Befunden zu combi
Aber es scheint mir nicht, dass es möglich ist, ihr Vorhandensein aus
bisher nach dieser Richtung gewöhnlich geltend gemachten Momente
erschliessen. Die eine verstärkte Zellregeneration verrathende Epidermi
dickung und die vergrösserte Zahl der Mitosen braucht kein Zeichen grös
Energie zu sein. Sie kann vielmehr lediglich als der Ausdruck der bes

[1]) Dieses Archiv. Bd. 97.

ensverhältnisse angesehen werden, unter denen sich das ja ohnehin durch auernde Vermehrung charakterisirte Epithel in dem blutgefässreichen degewebe befindet. Auch die Möglichkeit einer Ueberimpfung von Carm, wie sie Hanau kennen gelehrt hat, scheint mir den Beweis einer eren Entwickelungsenergie nicht einzuschliessen. Im Gegentheil, trotz ieler von verschiedenen Seiten unternommener Versuche ist es eben bisher Hanau und Wehr völlig einwandfrei und zwar unter ganz besonders stigen Bedingungen gelungen, eine Uebertragung zu erreichen, während bei gesteigerter Wachsthumsfähigkeit des Epithels wohl erwarten könnte, die Versuche leichter gelängen. So lässt sich bis jetzt, wie ich glaube, Vorstellung nicht zurückweisen, dass unter ganz besonders geeigneten hältnissen auch die Ueberpflanzung normalen Epithels zu einem Carcinom en könnte. Nothwendige Voraussetzung dabei wäre, dass die für sich n zu übertragenden Zellen noch vermehrungsfähig seien, dass sie in Ernährung nicht zu lange unterbrochen würden und dieselbe an Ort Stelle sogleich wieder aufnehmen könnten. Diesen Bedingungen ist ich schwer zu genügen. Aber sollte es sich in jenen Fällen von ma-r Metastasirung an sich gutartiger Neubildungen (Adenom, Struma) t lediglich darum handeln, dass im Uebrigen nicht veränderte Zellen ihrem Verbande getrennt wurden und in andere Organe gelangten, in n sie sich ungehindert weiter entwickeln können?

Ob man nun für die Entstehung des Carcinoms eine Ver-rung nicht wesentlich modificirten oder eines stärker prolife-nsfähigen Epithels annehmen will, jedenfalls bleibt die Ver-erung selbst und damit die beschriebene Veränderung des Bindegewebes, welche die Metastase bewirkt, wesentliche Grundlage der Genese des Carcinoms. „zellige Infiltration“ bedeutet somit einen maassgebenden tor, dessen Vorhandensein für sich allein freilich nichts be-st, in Verbindung aber mit dem erörterten Eindringen der en in's Epithel die Diagnose des beginnenden Carcinoms ert. Nur muss die bindegewebige Invasion das Maass der öhnlichen Einwanderung überschreiten und so erheblich sein, s durch sie eine Zerlegung des Epithels und eine Isolirung Zellen zu Stande kommt. Ein Fehlen „zelliger Infiltration“ schliesst, wie ich glaube, den Krebs aus, jedoch stverständlich nur in den Anfangsstadien.

Haben wir uns nun von der Wichtigkeit der Bindesubstanzveränderungen zeugt, so müssen wir nun die Frage nach den Ursachen derselben auf-en. Wir dürfen dabei wohl ohne Weiteres voraussetzen, dass die Vor-ge entzündlicher Natur sind. Nun wissen wir, dass Carcinome sich sehr

häufig auf der Basis chronischer Reizzustände entwickeln. Ich brauche d
auf nicht weiter einzugehen. Seit Langem bemüht man sich aber, im K
Parasiten aufzufinden, die ja gewiss in erster Linie entzündungserreg
wirken würden. Freilich sind von verschiedenen Seiten, z. B. von Hause
eine Reihe schwerwiegender Bedenken gegen die parasitäre Theorie des C
cinoms geltend gemacht worden, von denen das wichtigste das ist, dass
Krebs sich nicht wie Infectionsneubildungen aus dem Gewebe der Org
entwickelt, in welchem wir ihn metastatisch entstehen sehen, sondern d
sein Wachsthum in maassgebender Weise allein durch das von der primä
Entwickelungsstätte herstammende Epithel besorgt wird. Aber die Einwä
haben von dem Suchen nach den Parasiten nicht abgeschreckt und das
sofern gewiss mit Recht, als ja doch von besonderen Parasiten auch e
besondere Wirkungsweise erwartet werden könnte. Die vielfachen Be
hungen sind aber bis jetzt durchaus nicht von Erfolg gekrönt. T
der grossen Bestimmtheit, mit der sich manche Autoren aussprechen, s
ich bis jetzt doch den Einwand, den ich in Uebereinstimmung mit vi
anderen Beobachtern erhoben habe[2]), dass es sich nehmlich bei den so m
nichfaltigen als Parasiten ausgesprochenen Dingen nur um verschiedenar
Degenerationsprodukte handle, noch in keiner Weise entkräftet. Es
hier nicht der Ort, diese Frage eingehender zu erörtern. Aber gesetzt,
hätten bestimmte Parasiten gefunden, so wäre damit doch noch nicht
Art und Weise festgestellt, wie sie denn das Carcinom hervorrufen.
nimmt meist an, dass sie die Epithelien zu einem verstärkten Wachst
und damit zum Eindringen in das Bindegewebe anreizen. Aber das ist
türlich nur eine Vorstellung, die aus dem anatomischen Verhalten des C
cinoms abgeleitet wurde, aber sich bis jetzt nicht weiter begründen l
Die andere Vorstellung, wenn wir von völlig in der Luft schwebenden T
rien absehen, geht dahin, dass die Parasiten im Bindegewebe diejenigen
änderungen hervorrufen, welche dem Epithel das Vordringen gestatten. D
bis jetzt nur wenig betonte Meinung, die sich also an die Vorstellungen
Thiersch anlehnt, würde sich den Thatsachen am besten anpassen. Fre
denkt man sich die Veränderungen als eine Herabsetzung der Widersta
kraft des Bindegewebes. Wenn wir aber sahen, dass dieselben dem Chara
entzündlicher Neubildung besitzen, so ist uns ein solches Verhalten als W
kung von Parasiten besonders leicht verständlich, mögen diese nun im
thel, oder auch im Bindegewebe, oder allein in letzterem ihren Sitz ha
Sie rufen die Wucherungen in der Bindesubstanz hervor und diese ihrer
bedingen auf die angegebene Weise die Absprengung und Isolirung
Epithelzellen. In diesem Sinne kann man sich also der parasitären

[1]) Das Cylinderepithelcarcinom. Jena 1890.

[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 1179. Diese Mittheilung is
Folge irrthümlicher Citirung einer von mir verfassten, lediglich
rirenden Uebersicht in einer früheren Nummer derselben Zeitsc
(1891. S. 13) von vielen späteren Beobachtern übersehen worden.

ung des Carcinoms anschliessen. Die Mikroorganismen wären dann aller-
s nur die ersten Erreger der Krebswucherung, weiterhin kämen sie für
Wachsthum der Epithelien nicht mehr in Betracht. Eine solche Vor-
ung schliesst aber nicht aus, dass auch andere, eine chronische subepi-
ale Entzündung hervorrufende Ursachen für das Carcinom von Bedeutung
können. Die Parasiten stellten dann nur einen Theil der ursächlichen
ente dar.

Was nun meine hierhergehörigen Beobachtungen an beginnenden Car-
men angeht, so erwähne ich zunächst, dass ich intraepitheliale Einschlüsse
verschiedenem Aussehen nur in geringer Zahl antreffe. Wären sie alle
zum Theil als Parasiten aufzufassen, so würde ihre geringe Menge auf-
nd sein. Denn man sollte erwarten, dass sie gerade im Anfang des
esses, den sie hervorrufen sollen, nicht spärlich, sondern reichlich sein
len. Sie stellten sich meist dar als homogene, in Vacuolen liegende
lde.

Aber eines anderen Befundes muss ich noch Erwähnung thun. Bei
eren Carcinomen, insbesondere wieder bei dem dritten Lippenkrebs fand
m Bindegewebe homogene rundliche Dinge von der Grösse etwa einer
rundeten Epithelzelle oder etwas kleiner. Sie zeigten keine weitere
nthümlichkeit, keinen Kern. Die Gebilde lagen einzeln oder zu vielen
Bindegewebe und zwar meist in der Nähe der durch die beschriebenen
nderungen ausgezeichneten Epithelzapfen, so dass sie da, wo sie sehr
angeordnet waren, bei schwacher Vergrösserung wegen der überein-
nenden Färbung eine Fortsetzung derselben vortäuschen. Diese homo-
n Körper stimmten in der Hauptsache mit den intraepithelialen überein,
ber nicht selten einen, wenn auch nicht immer sehr deutlichen Kern
en. Wenn man Neigung hat, die homogenen Einschlüsse im Epithel
arasiten zu halten, wird man dies gewiss auch den jetzt in Rede stehen-
Dingen gegenüber thun. Ihr Verhalten geht aus der Figur 6 hervor,
ns zugleich wieder in ausgeprägter Weise das Bild der Isolirung von
elzellen vorführt. Wir sehen sie theils völlig getrennt in dem zellreichen
gewebe liegen, theils noch durch Ausläufer mit dem Zapfen zusammen-
en. Die Zahl der homogenen Körper ist recht gross, kann aber an an-
als der in der Zeichnung wiedergegebenen Stelle noch erheblicher sein.
inde an ihnen keine Eigenthümlichkeit, welche sie als Parasiten cha-
risiren könnte und bin daher geneigt, sie für Degenerationsprodukte zu
n und zwar wahrscheinlich für abgestorbene und homogen umgewandelte
elzellen, an denen wir die gleiche Umwandlung innerhalb der Zapfen
ch vorgehen sehen.

Wir können nunmehr die Schilderung der Wachsthumsver-
nisse des in die Tiefe verlagerten Epithels, die wir auf S. 454
achen, weiter fortführen. Wir hatten zuletzt angenommen,
die im Bindegewebe liegenden Epithelzellen durch ihre Ver-

mehrung Alveolen bilden können, die durch weiteres continu
liches Wachsthum die epithelialen Züge erzeugen, welche d
Carcinom charakterisiren. Indessen ist dies zunächst nic
immer der Fall. Vergegenwärtigen wir uns die Situation,
haben wir es mit einzelnen oder gewöhnlich mehreren, von ein
gemeinsamen Zapfen herstammenden Epithelzellen zu thun,
in einem vorwiegend aus Zellen zusammengesetzten Bindegewe
liegen. Vermehren sie sich nun, so müssen sie nicht nothwen
einzelne in sich geschlossene Gruppen bilden, sondern ihre A
kömmlinge können sich auch eben so gut einzeln hinter u
neben einander zwischen den Elementen der Bindesubstanz v
schieben, wobei sie vor Allem die Richtung einhalten werd
die durch die von den Gefässen abhängige Struktur des Bin
gewebes, durch den Verlauf der Saftspalten vorgezeichnet i
Diese Möglichkeit ist nicht nur theoretisch construirt, sond
man kann sich leicht überzeugen, dass sie den Thatsachen e
spricht. Bei Betrachtung des dritten Lippenkrebses sehe ich
seinen mittleren Theilen in dem Bindegewebe eine Anzahl ru
licher, strangförmiger oder polymorpher Alveolen, die aber ni
scharf begrenzt sind, deren Rand sich vielmehr in das umliege
zellreiche Gewebe verliert. Wir dürfen vermuthen, dass di
Erscheinung auf ähnlichen Zuständen beruht, wie wir sie ol
an den Epithelzapfen kennen lernten und bei genauerer Betra
tung sehen wir in der That, dass auch hier Epithel- u
Bindegewebszellen sich in derselben Weise wie d
(vergl. Fig. 2 und 4) zwischen einander schieben. A
dies Verhalten ist hier insofern noch ausgedehnter, als sel
die grössten Alveolen auch in ihren mittleren A
schnitten nicht nur aus Epithel bestehen, sondern
ähnlicher Weise, wie am Rande, wenn auch nicht
hochgradig durchbrochen erscheinen, durchsetzt n
Abkömmlingen des Bindegewebes, während die Epith
zellen gruppenweise oder einzeln netzförmig zusammenhän
und bald dichter, bald weiter aus einander liegen. Ich halte
nicht für erforderlich, von diesen Befunden eine Abbildung
geben, da die Bilder in der Hauptsache identisch sind mit d
in der Figur 5 wiedergegebenen. Wir müssen uns nur geg
wärtig halten, dass die Anfangsstadien, denen diese Abbild

spricht, in erster Linie durch Eindringen der Bindegewebs-
len zwischen die Epithelien und erst secundär durch Tiefen-
chsthum der letzteren zu Stande kommen, während die uns
t beschäftigenden Verhältnisse durch die angegebene Ein-
nderung der isolirten Epithelzellen, bezw. ihrer Derivate, in
gleichzeitig weiter proliferirende Bindesubstanz entstehen.

So lange nun die Weiterverbreitung der Epithelien in dem
igen neugebildeten Gewebe erfolgt, werden sich gut abge-
nzte Alveolen und Stränge kaum bilden können, da den Epi-
ien für ihr Wachsthum keine Grenze gesetzt ist, indem sie
nach allen Richtungen gleich gut vermehren können. So
en wir denn die scheinbar oder wirklich isolirt in der Tiefe
enden Epithelhaufen des dritten Lippencarcinoms allmählich
lie fast nur aus Zellen bestehende Umgebung übergehen. In
n centralen Abschnitten kann sich allerdings nach und nach
dichterer Zustand herausbilden, dadurch dass die wuchern-
Epithelien sich näher an einander legen und die binde-
ebigen Elemente zwischen sich zusammenpressen. Auf den
chen Umstand ist auch der so oft zu constatirende Zusam-
hang der Alveolen mit dem Oberflächenepithel zurückzufüh-
da die aus der Proliferation der isolirten Zellen hervorgehen-
Epithelgruppen bei weiterer Vergrösserung wieder bis dicht
len Zapfen, von dem sie abstammen, herangelangen und so
scheinbar continuirlich aus ihm herausgewachsene Fortsetzung
elben darstellen.

Erst wenn die Epithelvermehrung über die Grenze der leb-
eren Bindegewebsneubildung hinaus ist, gestalten sich die
hältnisse etwas anders. Die in die Grundsubstanz sich vor-
ebenden Zellen werden naturgemäss in der Richtung des ge-
gten Widerstandes wachsen, den durch die Lymphströmung
benen Bahnen folgen. Es sind dies zunächst nicht eigent-
Lymphgefässe, sondern Systeme zusammenhängender Lymph-
len, wie sich aus den weiteren Ausführungen noch genauer
ben wird. Dringen nun die Epithelien in diese Räume vor,
wir uns als die in bestimmten Richtungen angeordneten
hen eines bindegewebigen Netzwerkes zu denken haben, so
ehen schmalere oder breitere Züge und je nachdem auch
ere vielgestaltige Gruppen, die alle so lange sich nicht

scharf gegen die Umgebung absetzen, als hier noch Spalten handen sind, in welche die Epithelien hineinwachsen kön Ist das nicht mehr der Fall, stösst hier derberes Gewebe an grenzen sich die mit Epithel durchsetzten Abschnitte um schärfer gegen die Nachbarschaft ab, je dichter sie durch mehrung der Epithelien in sich gefügt sind. Das bindegewe Reticulum aber, in welches die letzteren vordrangen, bleib den so entstehenden Alveolen zwischen den Epitl zellen erhalten.

Sehen wir uns zur Illustration dieser Verhältnisse ei Präparate und zwar zunächst ein Carcinom der Lippe an, ches schon eine ziemlich derbe, flache, oberflächlich zerfal Neubildung repräsentirt. Unter dem Mikroskop erkennen dass das Tumorgewebe schon einen recht beträchtlichen Be einnimmt und heerdweise zwischen die Bündel quergestre Musculatur vorgedrungen ist. Das zu Grunde liegende Bi gewebe zeigt vielfach, besonders in den Randtheilen zellige filtration, meist aber ist es zellärmer, faseriger und bald stre gewöhnlich aber und zwar vor Allem in der Umgebung der veolären Bildungen ausgesprochen reticulär. Hier finden dann in dem Netzwerk schmale, lange, eckige und unre mässige, stark gefärbte, in den Maschen aber einzelne gro ovale, sehr wenig tingirte Kerne. Erstere sind die eigentli fixen Elemente, letztere die Endothelien der Lymphspalten. diesem Bindegewebe treten nun zahlreiche grössere und klei Alveolen, breite und schmale, strang- und netzförmig angeord Züge hervor, die entweder scharf abgegrenzt oder, insbeson die grösseren Haufen, nur undeutlich abgesetzt sind. Stu man dies letztere Verhalten bei starken Vergrösserungen (Fig so bemerkt man, dass die reticuläre Stützsubstanz einer nach aussen in zellig infiltrirtes oder faseriges Gewebe über oder zwischen die Muskeln ausstrahlt, während sie anderer gegen das Centrum der Alveolen hin zwischen den zunächs Zwischenräumen liegenden Epithelzellen angetroffen wird, weiter nach innen in dem dichteren Aufbau undeutlicher werden, so dass nur noch die charakteristischen Kerne gut vortreten, die aber hier relativ spärlicher sind, weil sie d die vermehrten Epithelien aus einander gedrängt wurden.

Randzone also, welche hauptsächlich in der Figur 7 wieder-
ben ist, sieht man die Epithelzellen einzeln oder reihen-
gruppenweise in die Lücken des Reticulums eingelagert, da-
chen dann Theile des Netzwerkes ohne Epithel, welches sich
er nach aussen ganz verliert. Würde es in den Randtheilen
falls alle Lücken des Reticulums ausfüllen, so hätten wir
it die Struktur, wie sie im Inneren der Zellhaufen bereits
ebildet ist. Wenn wir nun in letzteren Abschnitten zwischen
Epithelzellen meist nur noch die Kerne der Bindegewebs-
n gut wahrnimmt, so kommt es andererseits doch auch vor,
dickere Fasern und zuweilen, wie aus der Figur 7 verständ-
wird, vereinzelte Muskelfasern sichtbar sind (bei a, a).
Die schmaleren, in Zügen und Netzen angeordneten epithe-
Gebilde zeigen durchschnittlich eine etwas bessere Begren-
, als die grossen Haufen. Aber auch an ihnen kann man
t nachweisen, dass sie durch ein in bestimmten Richtungen
gendes Vordringen der Epithelzellen in die Gewebsspalten
ehen und dass sie dem entsprechend meist auch binde-
bige Bestandtheile einschliessen.
Ein zweites Carcinom, auf der Stirn entstanden, bietet wieder
re Befunde. Man sieht meist sehr scharf begrenzte, viel-
durch Spalten von dem Bindegewebe abgesetzte Alveolen in
nter netzförmiger Anordnung. Betrachtet man sie aber bei
er Vergrösserung, so findet man zwischen den Epithelzellen
eiche dunkle, eckige, längliche, unregelmässig gestaltete
e, die besonders zahlreich am Rande der Alveolen zu finden
wie aus Figur 8 deutlich hervorgeht. Wir werden nach
Vorhergehenden kein Bedenken tragen, die Kerne für binde-
bige anzusehen und finden diese Auffassung an solchen
n bestätigt, an denen der Prozess fortschreitet. Die grossen
len senden in das angrenzende nicht carcinomatöse Gewebe
ch schmalere Fortsätze aus, die offenbar noch im Wachs-
begriffene Dinge darstellen. Ausserdem trifft man auch
Zusammenhang mit grösseren Epithelhaufen verzweigte,
er netzförmige Züge, die in das am Rande des Carcinoms
lliche mässig zellreiche, oder infiltrirte Bindegewebe aus-
len und auch ohne Zweifel werdende Krebsstränge sind.
eben sich alle durch dunklere Färbung gut ab. Bei schwacher

Vergrösserung wird man sie lediglich aus Epithel zusamm gesetzt glauben, allein die genauere Betrachtung (Fig. 9) ergi dass sie in den äusseren, ihrem Ende nahe gelegenen Abschnit oft noch gar keine Epithelzellen enthalten, sondern nur inte gefärbte Kerne von bindegewebigem Charakter, die theils als standtheile eines feinen Reticulums hervortreten, theils in Lücken desselben liegen. Da das umgebende und insbeson das in der Richtung der uns interessirenden Züge liegende Bi gewebe nicht entfernt so viele intensiv sich färbende Kerne hält, so müssen sie zahlreicher geworden sein und zwar weder dadurch, dass sie sich vermehrt haben, was aus ver zelten Mitosen hervorgeht, oder dadurch, dass Zellen aus Umgebung hierher gewandert sind, oder endlich auch dadu dass vorher nicht so stark sich färbende Kerne jetzt mehr F stoff aufnehmen. Auf letzteren Punkt möchte ich noch einigen Worten eingehen. Untersucht man das angrenze Bindegewebe möglichst sorgfältig, so kann man in ihm K wahrnehmen, die so blass sind, dass sie sehr leicht überse werden können, die aber im Uebrigen nach Form und Lager mit anderen stärker tingirten Bindegewebskernen übereinstim (s. Fig. 9 bei a). Es ist wohl anzunehmen, dass solche bl Kerne durch lebhaftere Chromatinbildung stärker hervortr können und in diesem Umstande liegt, wie ich glaube und ja auch von anderen Seiten schon gesagt worden ist, eine klärung für die Befunde, welche Grawitz zu seiner Schlum zellentheorie führten. Es giebt eben in jedem Bindegewebe t jene kaum sich färbenden, theils äusserst feine, schmale, Farbstoffe aufnehmende Kerne, die aber wegen ihrer geri Masse nur wenig in's Auge fallen. Beide können bei entz lichen und sonstigen Prozessen anschwellen, das zugehörige P plasma vermehrt sich gleichfalls und so tauchen in der sehr schnell Zellen auf, die früher nur undeutlich hervortra die aber nach ihrer Vergrösserung gewiss auch weiterer mehrung fähig sind. Werden sie nun so in kurzer Zeit besser sichtbar als vorher, so imponirt uns mit einem Male Bindegewebe durch seinen scheinbar ganz neu entstand Reichthum an Zellen. Aber diese waren ja doch schon vo vorhanden, wenn auch in einem, wenn ich so sagen soll, r

›n Zustande. Kann ich also in diesem Punkte Grawitz
ı so wenig beistimmen wie viele andere Beobachter, so ist
doch so viel sicher, dass seine Befunde nicht nur auf Ver-
hslungen mit neugebildeten und zugewanderten Elementen
›eziehen sind, sondern dass in der That in dem angedeuteten
fange eine Art „Erwachen" stattfindet, aber freilich nur so,
bis dahin wenig entwickelte, oder in eine Art Ruhezustand
etzte Zellen wieder grösser und vermehrungsfähig werden.
r darauf beruht freilich nicht allein die Zunahme der zelligen
nente, sondern es kommt die Emigration, vor Allem aber die
iferation der Bindegewebszellen hinzu.

Kehren wir nun nach dieser Abschweifung zu unserem Ob-
zurück, und betrachten uns von Neuem jene schmalen Züge
. 9 bei b), so bemerken wir bei Annäherung an die grossen
›olen, dass zwischen den besprochenen Bindegewebskernen
grosse Kerne auftreten, die nach ihrer Uebereinstimmung
denen der Epithelhaufen offenbar epithelialer Natur sind und
nun in der gleichen Richtung weiter an Zahl zunehmen.
›chen ihnen aber bleiben die bindegewebigen Kerne
ılten und auch die Fasern des Reticulums kann man viel-
noch wahrnehmen. Ja auch dicke Faserzüge findet man
entlich in den grossen Alveolen eingeschlossen (Fig. 9 bei
So entsteht allmählich das auch in Figur 8 wiedergegebene
. Durch dichte Aneinanderlagerung der Epithelzellen inner-
der gegebenen Bahnen grenzen sich dann die Haufen so
nach aussen ab, dass sie sich in Folge der Härtung sogar
dem Gerüst zurückziehen können, so dass die bekannten
ten zwischen Epithel und Bindegewebe entstehen. Aber
bei den umfangreichsten Alveolen sieht man zuweilen noch
Fasern aus dem Bindegewebe in sie übertreten und sich
chen den Epithelien verlieren. Diese grossen Zellhaufen
nen aber nicht allein durch Wachsthum anfänglich kleinerer
tande, sondern auch dadurch, dass sich mehrere kleinere
an einander legen und verschmelzen. Man kann diese
se an dem Aufbau der fertigen Alveolen oft noch gut er-
en. Daraus erklärt es sich auch, dass die Bindegewebs-
e selbst in den grössten Epithelgruppen noch reichlich wahr-
nbar sind, während man bei Entstehung derselben durch

Wachsthum kleiner Alveolen eine relative Abnahme beobacht
müsste.

Bemerkenswerth ist es aber unter allen Umständen, da
der Krebswucherung eine Veränderung an den Bindegewebskern
und zum Theil auch eine Vermehrung derselben vorausgeht. I
werde auf diese der Entwickelung des Carcinoms vorauseilend
Prozesse sogleich noch mit einigen Worten eingehen.

Die beiden zuletzt betrachteten Fälle, denen sich manc
andere anreihen liessen, stimmen nun darin überein, dass d
Epithelien nicht in geschlossenen Zügen vordringe
sondern einzeln in die Bindegewebsspalten hinei
wachsen und so das reticulär angeordnete Gewe
durchsetzen. Bei diesem Prozess, der in bestimmten Ric
tungen vor sich geht, bleiben die Bestandtheile der Stützsubsta
zwischen den Epithelien erhalten. So bestehen dann al
die alveolären Gebilde nicht nur aus Epithel, sonde
auch aus Abkömmlingen des Bindegewebes.

Wie lange wird nun dieses Verhalten andauern? Gew
nur so lange, bis das Epithel über die Grenze des reticulär a
geordneten Bindegewebes hinaus in grössere Lymphbahnen g
langt, in denen es ungehindert in geschlossenen Zügen vordri
gen kann.

In vielen, vielleicht in den meisten anderen Fällen, si
aber die Alveolen schon frühzeitig nur aus Epithel zusamme
gesetzt, in dem schon die ersten isolirt in das Bindegewebe ve
lagerten Zellen sich zu soliden Haufen vermehren, die dann g
schlossen weiter vordringen.

Kommen nun ähnliche Vorgänge wie die ausführlich b
schriebenen auch an anderen Arten von Carcinomen vo
Ich will diese Frage hier nur eben aufwerfen, ohne mich a
ihre Beantwortung einzulassen, da mir beginnende Drüsen- u
Cylinderzellenkrebse nicht zu Gebote standen. Dieselben si
ja zweifellos noch viel schwerer zu bekommen, als die Anfang
stadien der Hautkrebse. So viel ich aber sehe, lässt sich v
vornherein nichts dagegen anführen, dass nicht auch bei dies
Formen die bindegewebige Wucherung im Anfang einen eb
solchen Umfang annehmen und zu ähnlichen Absprengung
von Epithelzellen Veranlassung geben sollte, wie bei den Car

en der äusseren Haut. Die bisherigen Erfahrungen, insbe-
ere die Untersuchungen von Hauser ergeben freilich nach
er Richtung keinen Anhaltspunkt. Es ist aber auch sehr
l denkbar, dass die bindegewebigen Wucherungsprozesse in
rer Weise ihren Einfluss geltend machen. Denn da es vor
m darauf ankommt, dass die Epithelien nicht mehr in
nalem Zusammenhang mit den oberen Drüsentheilen
, dass sie also ihre Proliferation nicht mehr wie gewöhnlich
ie Richtung gegen die Oberfläche geltend machen können,
äre durch eine Abschnürung der untersten Enden der ent-
r durch Wachsthum nach unten oder durch die Bindegewebs-
hme nach oben verlängerten Drüsen dasselbe erreicht, wie
den Hautkrebsen durch ein Eindringen des Bindegewebes
hen die Epithelien. Eine derartige Abschnürung läge ja
bei einer stärkeren Massenzunahme des Bindegewebes und
em oft deutlich gewundenen Zustande der unteren Drüsen-
durchaus im Bereich der Möglichkeit. Die Veränderung
Bindegewebes durch die oben beschriebenen Wucherungs-
sse wäre aber der Grund, weshalb die so abgeschnürten
e nicht, wie das sonst der Fall sein würde, einer cystösen
andlung anheim fielen, sondern, der normalen Drüsenbildung
eichbar aber unaufhaltsam in die Tiefe vordrängen. Die
ndigen Regenerationsprozesse im Fundus der Darmdrüsen
das Epithel befähigt erscheinen, solche Proliferation ein-
ien. Die Gesichtspunkte für das weitere Wachsthum des
noms wären ja dann weitherhin dieselben wie bei den
carcinomen.

Was aber den Einschluss bindegewebiger Bestandtheile in
epithelialen Alveolen angeht, so sei noch hervorgehoben,
man zwar nicht bei Cylinderzellenkrebsen, wohl aber bei
macarcinomen und vielleicht auch bei anderen Drüsenkrebsen
enheit hat, ähnliche Beobachtungen zu machen. In den
theilen solcher Tumoren sah ich sehr deutlich, dass die
alveolen durchaus nicht continuirlich in das Binde- bezw.
ewebe vordrangen, sondern dass sich die Epithelien eben-
einzeln und reihenweise in die Spalten des kernreicheren
bes vorschoben und in entsprechender Weise, wie oben
rieben wurde, die Zellen desselben zwischen sich ein-

schlossen, so dass diese auch in den fertigen Alveolen deutlich erkennbar sind.

Zum Schluss sei dann noch auf einen Punkt aufmer gemacht, der die Verbreitungsweise des Carcinoms trifft. Es ist bekannt, dass das Bindegewebe auch übe Grenze der ersten zelligen Infiltration und Neubildung h Veränderungen zeigt, die in einer Zunahme der Zellen bis zelligen Infiltration sich äussern können. Achten wir nun auf letztere genauer, so finden wir, dass sie keineswegs auftritt, sondern bald mehr bald weniger fleckweise angeo ist. Es zeigt sich ferner, dass diese gruppenweise Zellanhä um Gefässe erfolgt, die man im Centrum derselben wahrni Klarer ist diese Beziehung zu Gefässen dort, wo die ausgeb teren Zellvermehrungen fehlen, nehmlich in dem unter den sig entarteten Abschnitten gelegenen Gewebe, welches ja oft z. B. in der Lippe auch quergestreifte Musculatur enthält. finden wir dann in der Norm fehlende Bildungen, die uns Rundzellenanhäufungen um kleinere arterielle Gefässe entg treten. So bilden sich theils unregelmässige Zellcomplexe, t schärfer rundlich begrenzte, die wie kleine lymphatische Fo aussehen und die ich mit solchen auch in Analogie setze. finden um die Gefässe ein feines Reticulum mit eingelag Lymphocyten und grösseren protoplasmatischen Elementen. Form dieser Zellcomplexe kann auch langgestreckt sein, wie dann deutlich sieht, wenn Gefässe der Länge nach durchschn wurden. Diese kleinen follikelähnlichen Zellansammlungen den sich bald mehr bald weniger zahlreich in grösserer und ringerer Tiefe zerstreut. Sie sind nicht völlig neue Bildur sondern sie entstehen aus schon normal vorhandenen, bi noch nicht beachteten geringen Mengen reticulären webes, welches man in der Umgebung von Gefässen, beson der Haut von Strecke zu Strecke antrifft und welches u verschiedenen, insbesondere entzündlichen Zustän bei denen ich zuerst darauf aufmerksam wurde, eine Zunal erfährt. Ihre Bedeutung scheint mir darin zu liegen, dass wie lymphatische Apparate ein Filter für den Lymphstrom stellen, welcher körperliche Bestandtheile, also auch Krebsz zurückhält. Aus ihrer Gegenwart erklärt es sich somit, wes

Carcinom so vielfach von der Bildung kleiner Knötchen in
Richtung des Lymphstromes begleitet ist, wie das Heiden-
[1]) für das Mammacarcinom gezeigt hat. Wir dürfen aber
Bildungen weiterhin auch ebenso wie die Lymphdrüsen als
nnisse für die Generalisirung des Krebses betrachten.
Weshalb entwickeln sich nun aber diese lymphatischen
hen? Wir werden gewiss mit Recht daran denken, dass
ie die Schwellung anderen lymphatischen Gewebes unter
Einfluss mit dem Lymphstrom zugeführter schädlicher,
ndungserregender Substanzen entstehen. Dabei können wir
orstellen, dass die Ursache, welche die beschriebenen ein-
len Entzündungen hervorruft, auch die tiefer gelegenen
se bedingt. Vom parasitären Standpunkt aus würde dieser
menhang besonders leicht verständlich werden. Man kann
auch der Meinung sein, dass die Veranlassung in der
gen Tiefenwucherung des Epithels gegeben sei, da wir
ben in einem Falle eine der Epithelvermehrung voraus-
Zunahme der Bindegewebskerne fanden. Aber nicht das
ngen des Epithels an sich wäre wahrscheinlich das ver-
nde Moment, sondern der Umstand, dass aus den epithe-
Alveolen eine Resorption von Substanzen stattfindet, die
einen Untergang von Epithelien entstehen. Denn in
veolen machen ja die Zellen entsprechende Metamorphosen
wie sie ihnen im normalen Gewebe zukommen. Die ver-
n zerfallenden Zellen werden aber nun nicht mehr wie
nach aussen abgestossen, sondern können nur durch Re-
n fortgeschafft werden, sofern sie nicht etwa an Ort und
liegen bleiben. Ihre Anhäufung innerhalb der Alveolen
t aber niemals den Grad, den man nach Maassgabe der
chen Mitosen erwarten sollte. Nun sagt man freilich, die
eilungen seien ja lediglich der Ausdruck der Wachsthums-
ge des Carcinoms. Allein diese Auffassung scheint mir
ulässig. Denn soweit ich sehe, finden sich in einem
viel mehr Mitosen als zu seiner Weiterverbrei-
erforderlich ist. Wenn die Kerntheilungen alle zur
nicht wieder verschwindender neuer Zellen verbraucht

[1]) VIII. Congress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

würden, so müsste der Tumor, wie ein Vergleich mit gew
lichen Regenerationsvorgängen lehrt, viel rascher wachsen,
er es durchschnittlich thut. Ich meine also, dass ein gr
Theil der durch die Mitosen neugebildeten dem Untergang
heimfällt und resorbirt wird. Die Kachexie ist vielleich
erster Linie auf die Aufnahme der so gebildeten Zerfallsprod
zurückzuführen.

Die Bildung der follikelähnlichen Knötchen giebt mir
schliesslich noch zu einer weiteren Schlussfolgerung Veranlass
Wenn die zellige Infiltration vielfach fleckweise auftritt
wenn die entstehenden Zellheerde so oft deutlich die Stru
lymphatischer Knötchen besitzen, so ist der Schluss erla
dass die zellige Infiltration häufig nichts weiter
stellt, als die Zunahme eines normal in geringe
Umfange vorhandenen lymphatischen Gewebes.

Wir wollen schliesslich die gewonnenen Resultate in ein
Sätzen zusammenfassen:

Die Entwickelung eines Carcinoms der äusseren Haut
eingeleitet durch lebhafte Proliferationsprozesse im Bin
gewebe, welche zur Bildung einer subepithelialen mehr
weniger dicken Schicht „zelliger Infiltration“ führen. Gle
zeitig erfolgt eine Verdickung des darüber gelegenen E
thels, welches aber zunächst noch keine Wachsthu
erscheinungen zeigt, die zu einem Ueberschreiten sei
unteren Grenze führten. Die Verlängerung der Epithelza
beruht auf der in Folge der bindegewebigen Wucherungsproz
eintretenden Erhöhung der Papillen. Die Metastasirung
Epithels in das Bindegewebe kommt nicht durch sein Vordri
in die Tiefe zu Stande, sondern dadurch, dass die Bin
gewebszellen in die Epithelzapfen hineinwandern
hineinwuchern und die Zellen derselben aus einan
drängen und isoliren. Von den so zwischen die
standtheile des neugebildeten Bindegewebes gelang
Epithelzellen geht die eigentliche Krebsentwickel
aus, indem sie Alveolen bilden und strangförmig tiefer in
Bindegewebe hineinwachsen. Dabei ordnen sie sich entw
völlig geschlossen an oder so, dass sie einzeln neben
hinter einander in die Spalten der Bindesubstanz v

ngen und die Bestandtheile derselben, Fasern und
len, zwischen sich einschliessen. Vermehren sie sich
n in solchen Abschnitten weiter, so können sie abgegrenzte
eolen bilden, in denen aber zwischen den Epithelzellen
h die eingeschlossenen Theile des Bindegewebes
irnehmbar bleiben.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel X—XI.

F 1. Beginnendes Carcinom der Lippe. Nach abwärts ziemlich scharf abgesetzte Bindegewebsneubildung („zellige Infiltration“) mit Verlängerung der Papillen.

F 2. Beginnendes Carcinom der Lippe. Zellreiche Bindegewebsneubildung und Verlängerung der Papillen. Zahlreiche neugebildete Gefässe. Undeutliche Begrenzung der Epithelzapfen gegen das Bindegewebe.

F 3. Bindegewebe aus Fig. 2 bei starker Vergrösserung.

F 4. Auseinanderdrängung und Isolirung spindeliger Epithelien durch Bindegewebszellen.

F 5. Auseinanderdrängung und Isolirung der Zellen eines Epithelzapfens durch eingewanderte Bindegewebszellen.

Fi 6. Isolirung von Epithelien durch Bindegewebszellen. Zahlreiche homogene Körper im Bindegewebe.

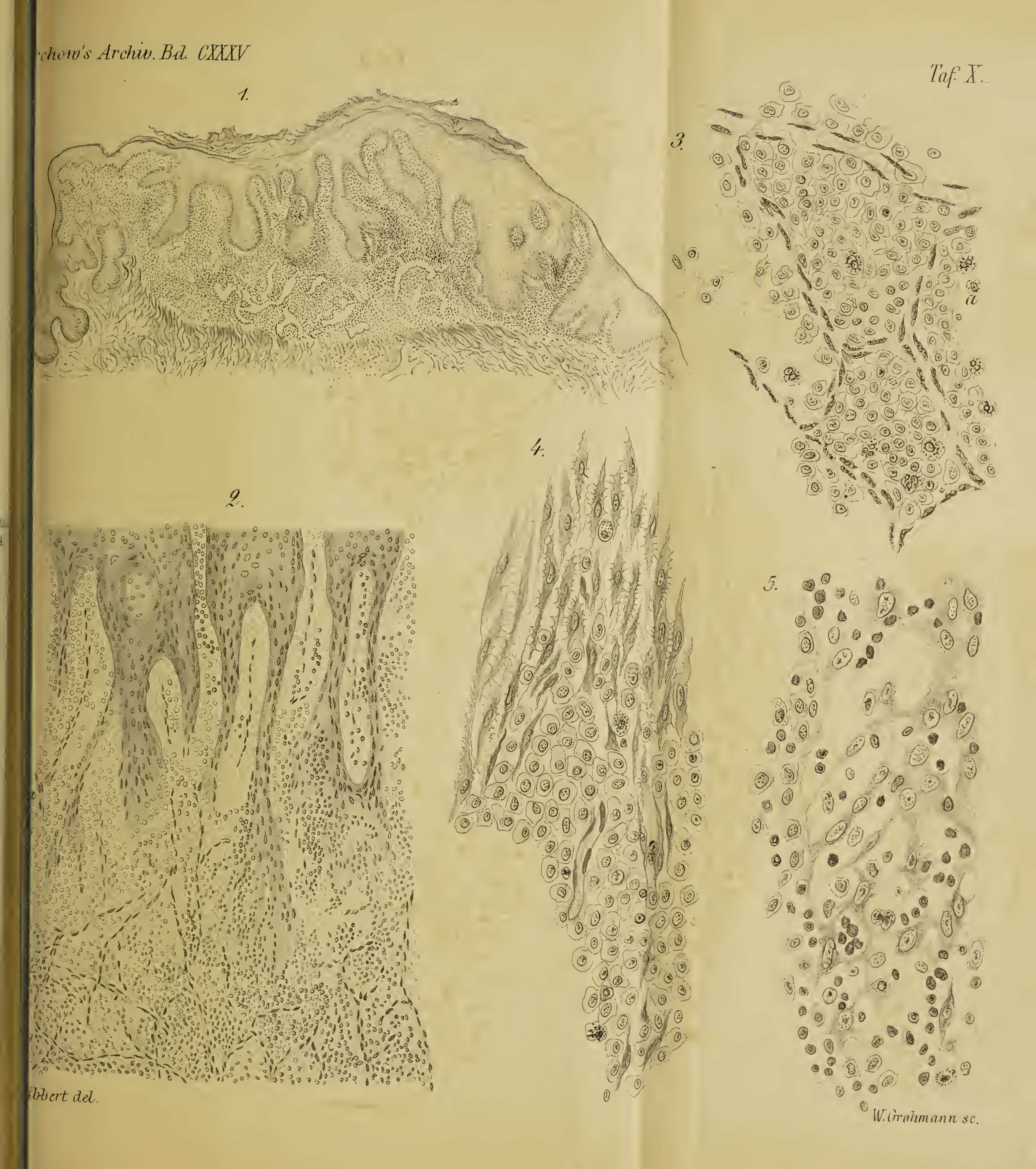
Fi 7. Rand eines im Bindegewebe liegenden Epithelhaufens. Vordringen der einzelnen und reihenweise geordneten Epithelien in die Bindegewebsspalten.

Fi 8. Stück eines Epithelstranges eines weiter vorgeschrittenen Stirncarcinoms. Zwischen den Epithelzellen vielgestaltige Bindegewebskerne.

Fi 9. Jüngere Stadien der Krebsentwickelung aus demselben Präparat. Vordringen von Epithelzellen in die Lücken eines kernreichen Bindegewebes. Einschluss von Bindegewebszellen zwischen das Epithel.

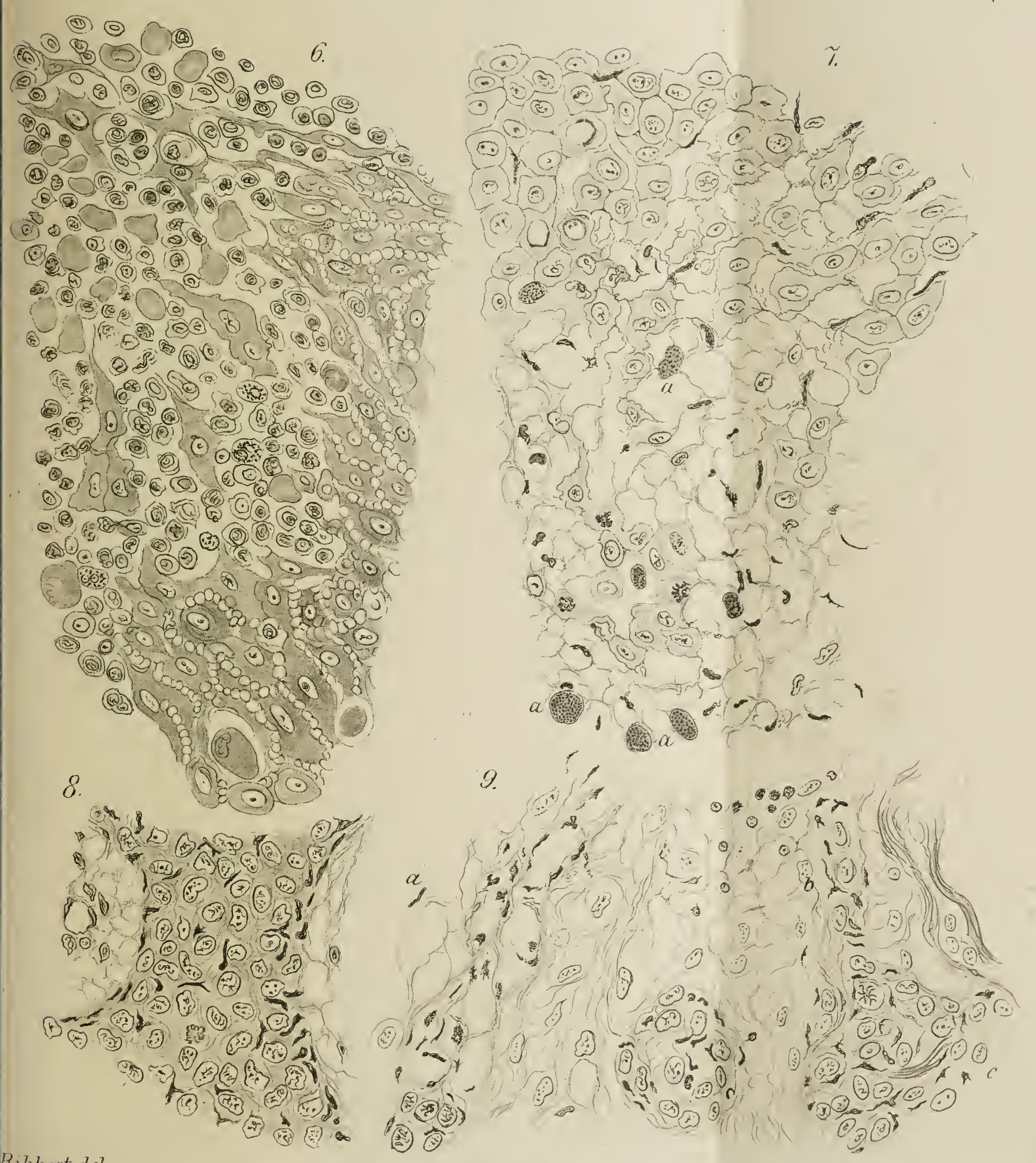
(Separatabdruck aus Virchow's Archiv für pathologische Anatomie u[illegible]
Physiologie und für klinische Medicin. 135. Band. 1894.)

Druck und Verlag von Georg Reimer in Berlin.



rchow's Archiv. Bd. CXXXV
Taf. X.
1.
2.
3.
4.
5.
a
bbert del.
W. Grohmann sc.





Ribbert del.

W. Grohmann sc.





